



Year: 2019

IMB0901 inhibits muscle atrophy induced by cancer cachexia through MSTN signaling pathway

Liu, Dong ; Qiao, Xinran ; Ge, Zhijuan ; Shang, Yue ; Li, Yi ; Wang, Wendie ; Chen, Minghua ; Si, Shuyi ; Chen, Shu-Zhen

Abstract: BACKGROUND Cancer cachexia as a metabolic syndrome can lead to at least 25% of cancer deaths. The inhibition of muscle atrophy is a main strategy to treat cancer cachexia. In this process, myostatin (MSTN) can exert a dual effect on protein metabolism, including inhibition of protein biosynthesis and enhancement of protein degradation. In this study, we will test the effect on muscle atrophy induced by cancer cachexia of IMB0901, a MSTN inhibitor. METHODS Two high-throughput screening models against MSTN were developed. By screening, IMB0901, 2-((1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazolo [3,4-d] pyrimidin-4-yl) amino) butan-1-ol, was picked out from the compound library. The in vitro cell model and the C26 animal model of muscle atrophy induced by cancer cachexia were used to determine the pharmacological activity of IMB0901. Whether IMB0901 could inhibit the aggravating effect of doxorubicin on muscle wasting was examined in vitro and in vivo. RESULTS IMB0901 inhibited the MSTN promoter activity, the MSTN signaling pathway, and the MSTN positive feedback regulation. In atrophied C2C12 myotubes, IMB0901 had a potent efficiency of decreasing MSTN expression and modulating MSTN signaling pathway which was activated by C26-conditioned medium (CM). In C2C12 myotubes, the expressions of three common myotube markers, myosin heavy chain (MyHC), myogenic differentiation 1 (MyoD), and myogenin (MyoG), were downregulated by CM, which could be efficiently reversed by IMB0901 via reduction of ubiquitin-mediated proteolysis and enhancement of AKT/mTOR-mediated protein synthesis. In the C26 animal model, IMB0901 mitigated the weight loss of body, quadricep and liver, and protected the quadriceps cell morphology. Furthermore, IMB0901 decreased the expression of two E3 ligases Atrogin-1 and MuRF-1 in the quadriceps in vivo. At the cellular level, IMB0901 had no influence on anti-tumor effect of three chemotherapeutic agents (cisplatin, doxorubicin, and gemcitabine) and lowered doxorubicin-induced upregulation of MSTN in C2C12 myotubes. IMB0901 did not affect the inhibitory effect of doxorubicin on C26 tumor and delayed the weight loss of muscle and adipose tissue caused by C26 tumor and doxorubicin. CONCLUSIONS IMB0901 inhibits muscle atrophy induced by cancer cachexia by suppressing ubiquitin-mediated proteolysis and promoting protein synthesis. These findings collectively suggest that IMB0901 is a promising leading compound for the management of muscle atrophy induced by cancer cachexia.

DOI: <https://doi.org/10.1186/s13395-019-0193-2>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-182036>

Journal Article

Published Version



The following work is licensed under a Creative Commons: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) License.

Originally published at:

Liu, Dong; Qiao, Xinran; Ge, Zhijuan; Shang, Yue; Li, Yi; Wang, Wendie; Chen, Minghua; Si, Shuyi; Chen, Shu-Zhen (2019). IMB0901 inhibits muscle atrophy induced by cancer cachexia through MSTN signaling pathway. *Skeletal Muscle*, 9:8.

DOI: <https://doi.org/10.1186/s13395-019-0193-2>

EVELINE SUTTER

BARBARA

GIACOMELLI-HIESTAND

MARTIN RÜCKER

SILVIO VALDEC

Klinik für Mund-, Kiefer- und
Gesichtschirurgie – Klinik
für Oralchirurgie, Universität
Zürich, Universitätsspital Zürich

KORRESPONDENZ

Dr. med. dent. Eveline Sutter
Klinik für Mund-, Kiefer- und
Gesichtschirurgie – Klinik
für Oralchirurgie
Zentrum für Zahnmedizin
Universität Zürich
Plattenstrasse 11
CH-8032 Zürich
Tel. +41 44 634 32 90
E-Mail:
eveline.sutter@zzm.uzh.ch

REDAKTION

PD Dr. Dr. med. Heinz-Theo
Lübbbers
Praxis für Mund-, Kiefer- und
Gesichtschirurgie
Archstrasse 12
CH-8400 Winterthur
Tel. +41 52 203 52 20
E-Mail: info@luebbbers.ch

Literatur

BORNSTEIN M ET AL.: The CO₂ laser
in stomatology. Part 2. Schweiz
Monatsschr Zahnmed 113:
766–785 (2003).

CHOMETTE G ET AL.: Influence du
rayonnement laser CO₂ sur les
modalités morphologiques de la
cicatrisation cutanéomuqueuse
en chirurgie stomatologique:
analyse histoenzymologique et
ultrastructurale. Rev Stomatol
Chir Maxillofac 92: 1–7 (1991).

COLUZZI D J: An overview of laser
wavelengths used in dentistry.
Dent Clin North Am 44: 753–765
(2000).

LIPPERT B M, WERNER JA, RUDERT H:
Tissue effects of CO₂ laser and Nd:
YAG laser. In Lasers in Otorhino-
laryngology, and in Head and
Neck Surgery. Pp. 1–4: Karger
Publishers (1995).

PATEL C K N: Interpretation of CO₂
Optical Maser Experiments.
Physical Review Letters 12:
588–590 (1964).

Der CO₂-Laser und seine Anwendung in der Stomatologie

Der CO₂-Laser bietet vielfältige stomatologische Einsatzmöglichkeiten im modernen zahnärztlichen Praxisalltag. Die nachfolgende Arbeit soll eine kompakte Übersicht über den CO₂-Laser zeigen und so den Einstieg in die Anwendung erleichtern.

Der CO₂-Laser, ein Akronym für «light amplification by stimulated emission of radiation», wurde 1964 von Patel et al. entwickelt und in den frühen 1970er-Jahren erstmals in der Medizin als chirurgischer Laser eingesetzt (PATEL 1964). Der CO₂-Laser gehört in die Gruppe der Hartlaser, wobei monochromatisches Licht im Wattbereich bei einer Wellenlänge im mittleren Infrarotbereich von 10 600 nm emittiert wird.

Der Laser absorbiert stark in Wasser und in geringem Masse in Hydroxylapatit (COLUZZI 2000). Da die Schleimhäute zu mehr als 90% aus Wasser bestehen, liegt die Indikation des CO₂-Lasers in der Zahnmedizin vor allem im Bereich der Stomatologie.

Die Absorption des Laserlichtes erzeugt fothermische Effekte wie Koagulation, Vaporisation und Fotoablation. Um eine optimale Ableitung der entstehenden Wärme im Gewebe zu ermöglichen, sollte der Laser im gepulsten Modus (superpuls oder char-free) angewendet werden. Die Eindringtiefe ins Gewebe beträgt bei optimaler Anwendung 0,1 mm.

Der Laser wird ohne Kontakt mit dem Gewebe verwendet. Ist der Laserstrahl fokussiert, kann er schneidend eingesetzt werden. Dadurch werden Blutungen im Operationsgebiet reduziert, was die Übersicht verbessert. Bei defokussierter Lasereinstellung kommt es zur Abtragung von oberflächlichen Zellschichten und zum Verschluss von kleinen Blutgefässen (LIPPERT ET AL. 1995). Diese Einstellung eignet sich deshalb besonders gut, um kleine, diffuse Blutungen zu stillen.

Bei stomatologischen Eingriffen mittels CO₂-Laser entfällt der primäre Wundverschluss, da das karbonisierte Gewebe sekundär granuliert. Die Wundheilung verläuft in aller Regel komplikationslos. Im direkten Vergleich zur Wundheilung nach einer Skalpellinzision zeigt sich beim CO₂-Laser eine verzögerte Neovaskularisation und Reepithelialisierung, jedoch gemäss einigen Studien eine geringere Kontraktion sowie Narbenbildung (CHOMETTE ET AL. 1991).

Für den Patienten bieten sich Vorteile durch eine verkürzte Behandlungsdauer und der fehlenden Notwendigkeit störender Nähte.

Tab. I Hauptindikationen CO₂-Laser in der Stomatologie (BORNSTEIN ET AL. 2003)

Schmerzmilderung und Rezidivprophylaxe bei Aphten und Fieberbläschen (Minor-Aphten, Herpes simplex)

Abtragung von Gewebe (Hyperplasien)

Entfernung von benignen und reizbedingter Gewebevermehrung (Reizfibrome, Papillome)

Entfernung einstrahlender Lippen- und Zungenbändchen

Kontraindikation: Biopsien bei Schleimhautveränderungen mit Malignitätsverdacht

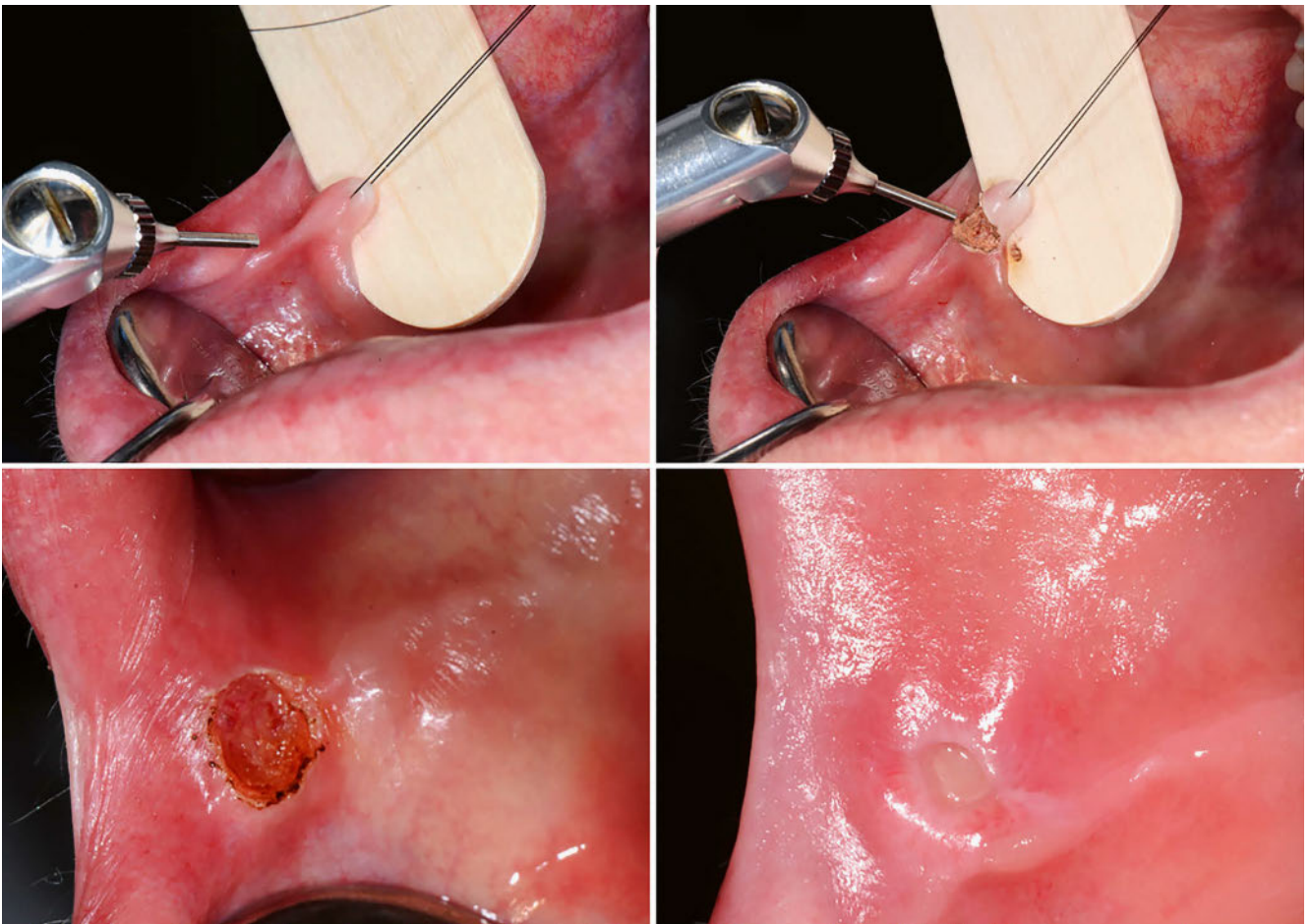


Abb. 1 Entfernung eines Reizfibroms mittels CO₂-Laser, intraoperativ, unmittelbar postoperativ und nach 1 Woche bei der Wundkontrolle

Da kein primärer Wundverschluss erfolgt, können jedoch je nach Lokalisation des Eingriffs Beschwerden nach dem Eingriff auftreten, die eine medikamentöse Schmerzbehandlung nötig machen.

Die Abrechnung erfolgt seit Einführung des Dentotars unter der Position 4.0600 (Lasereinsatz pro 5 Minuten). Eine Verrechnung gegenüber den Krankenkassen im Rahmen von KVG-Behandlungen ist zurzeit nicht möglich.

Abstract

SUTTER E, GIACOMELLI-HIESTAND B, RÜCKER M, VALDEC S: **CO₂ laser application in stomatology** (in German). SWISS DENTAL JOURNAL SSO 129: 214–215 (2019)

The CO₂ laser has found great acceptance in the stomatologic field of dentistry. This article gives an overview of the most important benefits. The absorption of the laser light produces photothermal effects such as coagulation, vaporization and photoablation.

The main indications in stomatology are pain alleviation and prevention of recurrences

Kurzinformationen

- Der CO₂-Laser ist der optimale Laser für die Anwendung in der Stomatologie.
- Gute Übersicht durch blutungsarmes Operationsfeld
- Hoher Patientenkomfort, da kein Nahtverschluss notwendig
- Biopsien bei Malignitätsverdacht sollten aufgrund der besseren histopathologischen Beurteilbarkeit primär mittels Skalpell erfolgen.

in aphthae and cold sores (minor aphthae, herpes simplex), ablation of benign and irritant tissue excess (stimulus fibroma), lip and tongue band correction and soft tissue hemostasis.

One great advantage is the minimal bleeding in the surgical field, which allows for optimal visibility.

In addition, the CO₂ laser offers high patient comfort since no primary wound closure with sutures are required. However, in suspect of malignancy a sharp excision with a scalpel is still preferred due to possible compromise of the histopathologic evaluation.

Regelmässige Fortbildungsmöglichkeiten in der Laserzahnheilkunde (inkl. eines Laserschutzkurses) werden von der schweizerischen Gesellschaft für orale Laserapplikationen (SGOLA) angeboten.